

Ekulizumab v léčbě hemolyticko-uremického syndromu – komu, kdy a na jak dlouho

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno trombotickou mikroangiopatií (TMA) vyvolanou aktivací alternativní cesty komplementu. Sekundární formy HUS bývají naproti tomu spojeny s primárním poškozením endotelu, které sekundárně způsobuje aktivaci komplementu. Obě formy HUS mohou vést k ischemii řady orgánů s jejich následnou dysfunkcí. Dlouhou dobu se v léčbě aHUS, ale i sekundárních forem HUS používalo podávání mražené plazmy či výměnné plazmaferézy, jejichž cílem bylo zastavit aktivaci komplementu. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstávala závislých na dialyzačním léčení či měla jiné chronické orgánové poškození. Ekulizumab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu. Studie uskutečněné u nemocných s aHUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku ekulizumabu s vymizením projevů TMA a zlepšením renálních funkcí. Kazuistická sdělení popisují jeho pozitivní efekt i u některých forem sekundárních HUS. Otázkou však zůstává, jak poznat nemocné, kteří z léčby mají užitek, jak dlouho léčit a případně kdy a za jakých okolností lze léčbu ukončit. V následujícím článku se pokusíme na některé z těchto otázek odpovědět.

KLÍČOVÁ SLOVA: atypický hemolyticko-uremický syndrom – ekulizumab – hemolýza – sekundární trombotické mikroangiopatie

Úvod

Trombotické mikroangiopatie (TMA) se typicky manifestují mechanickou hemolytickou anémií (negativní Coombsův test) s přítomností retikulocytózy a schistocytů v krevním nátěru a trombocytopenií. Zahrnují tři základní skupiny chorob: trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP), TMA asociované s HELLP syndromem (hemolýza, zvýšení hodnot jaterních testů a trombocytopenie) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS).¹

Ten se dále dělí podle etiologie na HUS asociovaný s infekcí (STEC-HUS způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin, neuraminidázový HUS při pneumoniích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu či při infekcích jako virus lidské imunodeficiency [HIV] a influenza), sekundární HUS doprovázející řadu patologických stavů (jako jsou nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeně)

či HUS spojený s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia) a vzácné formy HUS. Mezi ně patří HUS způsobený deficitem kobalaminu, HUS při mutacích v genu pro DGKE (diacylglycerol kináza ϵ) či aHUS. Ten zahrnuje dva typy onemocnění: geneticky vázané nebo získané. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy.

Genetický původ onemocnění jsme schopni prokázat u zhruba 60 % případů.^{2,3} Mezi regulátory komplementu, které bývají nejčastěji postiženy, patří komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový kofaktorový protein (MCP) a trombomodulin (THBD). Z aktivátorů komplementu pak mutace nejčastěji postihují komplementární faktor B (CFB) a C3 složku komplementu (C3). Získané formy aHUS jsou charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům (nejčastěji proti CFH), což ve svém důsled-

ku opět vede k jejich porušené funkci.¹ Pro všechny formy aHUS je charakteristická primární porucha komplementu se sekundárním poškozením endotelu. Naopak u sekundárních forem HUS dochází primárně k endoteliálnímu poškození (toxiny, léky, infekčními agens, sekundárně při aktivované koagulaci) a aktivace komplementu je zde až sekundární.

Klinická manifestace aHUS nejčastěji zahrnuje renální dysfunkci (až renální selhání), postižení centrálního nervového systému, srdce či gastrointestinálního traktu. Jeho postižení se může projevit jako pankreatitida, nemocní často mají i průjmy. To nezřídka vede v prvním kroku k diagnóze STEC-HUS, pro který je právě anamnéza těžkých, někdy i krvavých průjmů „typická“. Během první ataky onemocnění aHUS dosahuje riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD) či úmrtí 33–40 %. V průběhu prvního roku od vypuknutí choroby pak je riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí ještě vyšší a pohybuje se kolem 65 %.^{4,5} Tuto nelichotivou prognózu často neovlivní ani léčba výměnnými plazmaferézami (PF) či infuzemi mražené plazmy. Selhání ledvinných štěpů u nemocných po transplantaci ledviny, kde příčinou ESRD byl aHUS, je velmi časté a pohybuje se mezi 40–90 % (v závislosti na typu mutace; éra před ekulizumabem).⁶ Léčebnou alternativou u jedinců s ESRD je kombinovaná transplantace ledviny a jater, jelikož játra jsou místem, kde se z více než 90 % syntetizují komplementární faktory (i ty mutované). Zásadní předěl v léčbě aHUS znamenala pro nemocné monoklonální protilátka namířená proti C5 složce komplementu – ekulizumab –, která zabráňuje vzniku C5a a C5b-9 složek komplementu. Malé i větší, většinou nerandomizované, retrospektivní i prospektivní studie ukázaly pozitivní efekt léčby ekulizumabem na zastavení aktivace komplementu a na stabilizaci či zlepšení renální funkce u nemocných s aHUS (jak dětí, tak dospělých).^{7,8}

Iniciální studie s ekulizumabem

K potvrzení efektu ekulizumabu u nemocných s aHUS byly koncipovány dvě větší prospektivní studie, které sledovaly efekt ekulizumabu u nemocných s progresivním průběhem onemocnění (studie 1) a u nemocných s dlouhodobou aktivitou choroby a s renálním poškozením a dependencí na PF či na infuzích plazmy (studie 2).⁸ Do obou studií bylo možné zařadit nemocné s aHUS starší 12 let a s hmotností více než 40 kg. V obou studiích byli nemocní léčeni ekulizumabem 26 týdnů s následnou možností pokračovat v léčbě.

Ve studii 1 bylo podávání ekulizumabu spojeno se signifikantním absolutním zvýšením počtu trombocytů v průměru o 73×10^9 v l v 26. týdnu (95% interval spolehlivosti [CI] $40\text{--}105 \times 10^9$ v l; $p < 0,001$) a o 91×10^9 v l v 64. týdnu (95% CI $67\text{--}116 \times 10^9$ v l; $p < 0,001$). Nejvýznamnější vzestup počtu trombocytů byl zaznamenán okolo sedmého dne od zahájení léčby. K normalizaci laboratorních para-

metrů hemolýzy došlo u 88 % nemocných a u stejného počtu nemocných nenastal během léčby relaps TMA. Během léčby docházelo ke kontinuálnímu zlepšování renální funkce a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup glomerulární filtrace (GF) o $32 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($14\text{--}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p = 0,001$), stejný trend byl zaznamenán i v týdnu 64. Současně se zlepšováním GF docházelo také ke snižování proteinurie. U čtyř pětina dialyzovaných nemocných se obnovila renální funkce a mohlo u nich být ukončeno dialyzační léčení. Čím časněji bylo zahájeno podávání ekulizumabu, tím větší byla šance na zlepšení GF.

Ve studii 2 bylo primárního cíle dosaženo u 80 % nemocných v 26. týdnu léčby a u 85 % v 64. týdnu léčby. U všech nemocných ve studii bylo možné ukončit léčbu PF či podávání infuzí plazmy a nikdo nemusel nově zahájit dialyzační léčbu. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 90 % nemocných. I v této studii docházelo během léčby ke kontinuálnímu zlepšování renální funkce (o $6\text{--}9 \text{ ml/min}$). Parametry kvality života se v obou studiích zlepšily, dle očekávání nastalo zlepšení zejména u nemocných ve studii 1 (o $0,32$ na stupnici od 0 do 1, zlepšení celkem u 87 %; i ve studii 2 byla překročena klinicky pozorovatelná hranice pro zlepšení, celkem zlepšeno 73 % nemocných). Dvouleté sledování léčených pacientů vyústilo v extenzi těchto dvou studií a potvrdilo přetrvávající efekt léčby ekulizumabem a jeho bezpečnost a velmi dobrou toleranci.⁹

Doporučení pro podávání ekulizumabu u nemocných s aHUS

Ekulizumab (Soliris®) se u dospělých jedinců s aHUS podává ve standardní dávce 900 mg/týden v prvních čtyřech týdnech léčby, pátý týden se aplikuje dávka $1\,200 \text{ mg}$ a od šestého týdne nemocní dostávají dávku $1\,200 \text{ mg}$ $1 \times$ za 14 dní. Lék se podává formou krátké infuze po dobu 25–45 minut. U nemocných, kde není možné ihned ukončit léčbu PF či infuzemi plazmy, je nutné podat substituční dávku přípravku Soliris® 300 mg na každou infuzi plazmy 60 minut před aplikací infuze plazmy či 600 mg přípravku Soliris® během jedné hodiny od ukončení PF. Jakékoliv porušení dávkovacího intervalu a zejména jeho prodloužení může vést k rychlé reaktivaci TMA. Léčba je většinou dobře tolerována, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze (ale byly popsány i hypotenze), leukopenie, trombocytopenie, zvýšení hodnot jaterních testů, křeče a bolesti břicha či průjmy. Většina nežádoucích účinků bývá přechodných a mírných a nejčastěji se objevuje za 10–29 dnů po zahájení léčby.¹⁰ U dětí s aHUS je léčba ekulizumabem považována za terapii první volby z důvodu možných nežádoucích příhod spojených s prováděním PF. U dospělých nemocných by léčba měla být zahájena do 5–7 dní od prvních příznaků TMA za předpokladu, že nemocný neodpoví na standardní léčbu PF a že jsou vyloučeny jiné příčiny TMA. Zahájení terapie ekulizumabem do sedmi

dnů od stanovení diagnózy je spojeno s výrazně lepším renálním přežíváním než u pacientů, kde byla léčba zahájena později.¹¹

Vzhledem k tomu, že ekulizumab blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu, která hraje důležitou roli v ochraně organismu před některými infekcemi, je nutné, aby nemocní před zahájením léčby absolvovali vakcinaci proti meningokokové meningitidě (minimálně 14 dnů před aplikací první dávky ekulizumabu). K očkování se používá konjugovaná tetra vakcína (MCV4) proti čtyřem sérotypům – A, C, W-135, Y (Nimenrix®, Menveo®) – a současně rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti sérotypu B – vakcína MenB B (Bexsero®, Trumenba®). Doporučuje se podávat kombinaci obou vakcín v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze vakcíny aplikovat současně, avšak do odlišných míst na těle. K udržení dlouhodobé imunity je doporučeno u obou vakcín přeočkování; u MCV4 v pětiletých intervalech, u MenB není interval přeočkování dospělých pacientů zatím jasný. U dětí ve věku do 18 let je navíc povinné očkování proti *Haemophilus influenzae* (Hib) a proti pneumokokům. Toto očkování by mělo být zvaženo také u jedinců po transplantaci solidních orgánů, kteří užívají imunosupresi. Pokud musí být léčba ekulizumabem zahájena ihned a nelze čekat 14 dnů na vytvoření protilátek, vakcinace proběhne a spolu s ní se nemocní zajistí profylaktickou antibiotickou léčbou (cílenou na meningokoka), která trvá celkem 14 dnů od zahájení vakcinace.

Délka podávání ekulizumabu a možnosti ukončení léčby u nemocných s aHUS

Délka podávání ekulizumabu je v současné době předmětem diskusí. Je-li aHUS způsoben přítomností protilátek proti CFH, je možné po normalizaci hematologických parametrů a snížení hodnoty anti-CFH protilátek pod 1 000 AU/ml pomocí imunosupresivní léčby (cyklofosamid, rituximab či mykofenolát mofetil) ukončit léčbu ekulizumabem.¹ Titr anti-CFH protilátek je následně nutné pečlivě monitorovat a dle jejich hodnot řídit pokračování imunosupresivní léčby či případné znovuzahájení léčby ekulizumabem při projevech relapsu TMA.

V případě geneticky podmíněných forem aHUS lze zvážit ukončení léčby u nemocných, kde nebyla nalezena žádná mutace, anebo tam, kde byla prokázána mutace v méně rizikových genech (postihujících např. CFI či trombomodulin). Naopak jako nejrizikovější se jeví vysazování ekulizumabu u nemocných s kauzální mutací v CFH, CFB či C3. U nemocných s mutací v MCP bývají sice relapsy vcelku časté (18–52 %), ale jejich dlouhodobá prognóza a odpověď na znovuzahájení léčby bývá velmi dobrá. Tato pozorování do značné míry podporuje publikace popisující skupinu nemocných, kde léčba byla po určité době ukončena z různých důvodů.¹² Sedm z deseti nemocných bylo během sledování bez známek relapsu TMA. Všichni tři pacienti, u nichž došlo k relapsu, měli prokázanu mutaci v CFH a relaps se objevil

během 1–1,5 měsíce po ukončení léčby. Data z francouzského registru aHUS zahrnula celkem 109 nemocných léčených v letech 2010–2014, kde léčbu z různých důvodů ukončilo 38 nemocných, ostatní v léčbě pokračovali; u 50 % (4/8) nemocných s mutací v MCP a u 72 % (8/11) nemocných s mutací v CFH nastal relaps po ukončení léčby.¹³ V jiné publikaci autoři vyhodnocují data z nepublikovaných i publikovaných studií a kazuistik nemocných po ukončení terapie ekulizumabem a sledující jejich osud.¹⁴ U 20/58 nemocných (34 %) z nepublikovaných případů a 12/61 (20 %; z celkem 130 pacientů) publikovaných případů došlo po ukončení léčby k relapsu onemocnění. Medián do relapsu byl 13 týdnů, ale rozptýl byl velký (4–127 týdnů).

Souhrnně lze říci, že riziko relapsu aHUS po vysazení terapie ekulizumabem se pohybuje kolem 27–30 %.^{10,15} Kromě typu mutace představuje vyšší riziko relapsu onemocnění dětský věk a těhotenství u žen, vyšším rizikem relapsu jsou rovněž ohroženi pacienti po transplantaci ledviny a nemocní s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 20 ml/min/1,73 m². Řada autorů se shoduje na tom, že léčba pacientů s aHUS by neměla být ukončována dříve než po šesti měsících od jejího zahájení. Za jednoznačně vhodný postup osobně považují i znalost výsledku genetického vyšetření před případným ukončením léčby.

Pokud již k vysazení terapie přistoupíme, pak je nutné nemocného velmi pečlivě monitorovat. Mezi základní parametry, které sledujeme, patří:

- koncentrace kreatininu v séru; vzestup o více než 15 % oproti nejlepší hodnotě během remise může signalizovat relaps;
- proteinurie; vzestup o více než 25 % oproti nejlepší hodnotě během remise může signalizovat relaps;
- krevní tlak;
- trombocyty; pokles na hodnotu nižší než 150×10^9 může signalizovat relaps;
- známky hemolytické anémie (mechanické); hemoglobin, laktátdehydrogenáza, haptoglobin, schistocyty.

Ekulizumab v léčbě sekundárních forem HUS (sHUS)

U sHUS je někdy velmi obtížné rozhodnout, zda TMA je podmíněna „pouze“ endoteliálním poškozením způsobeným primárním onemocněním, či zda primární choroba funguje jako spouštěč („trigger“) pro genetický podklad onemocnění spojený s dysregulací komplementu. Odlišit tyto dvě situace je nesmírně důležité, jelikož u geneticky podmíněných stavů může být léčba ekulizumabem účinná, zatímco sekundární formy omezeně reagují na terapii PF, ale i ekulizumabem. Zatímco hodnota C3 složky komplementu může být i u geneticky podmíněných stavů normální, formace C5b-9 je pro aktivaci alternativní cesty komplementu typická. Ještě specifější je *ex vivo* formování C5b-9 po inkubaci s dárčovským sérem, které svědčí pro tuto cestu aktivace komplementu.¹⁶ U těch nemocných, kde komplement je aktivován (i když sekundárně), může podávání ekulizumabu výrazně urychlit reparaci TMA. Některé retrospektivní studie ukazují, že

současné genetické pozadí je poměrně časté u nemocných sHUS (až u 22 % nemocných),¹⁶ jiné naopak neprokazují zvýšenou přítomnost kauzálních genetických mutací v souboru 110 nemocných s různými sHUS (5 % u nemocných s HUS vs. 6–8 % v souboru zdravých dobrovolníků).¹⁷ V této studii nebylo podávání ekulizumabu u části nemocných spojeno s jejich lepším přežíváním ani s lepší renální prognózou v porovnání s nemocnými neléčenými. Jisté ale je, že ekulizumabem zde byli léčeni nemocní s těžším průběhem sHUS či vyžadující dialýzu a že k zahájení léčby došlo v průměru až po 24 dnech od stanovení diagnózy (0–120 dní) a léčeni pacienti byli starší (tedy s horší šancí na obnovení renální funkce).

Pozitivní efekt ekulizumabu v případě sHUS naopak popisuje práce autorů Caverio a spol.¹⁸ Z 29 nemocných jich bylo 24 léčeno PF bez většího efektu a u poloviny došlo k progresi do renálního selhání. Rychlé vymizení známek TMA bylo pozorováno u 20 pacientů (68 %) po zahájení terapie ekulizumabem, 10 ze 14 nemocných mohlo ukončit dialýzu a u 51 % nemocných došlo ke zlepšení hodnot S-kreatininu o více než 50 % oproti vstupní hodnotě. Lepší efekt léčby byl pozorován u nemocných s polékovým (zejména po takrolimu či inhibitory mTOR) a *post partum* HUS než u pacientů se systémovými chorobami jako sekundární příčinou HUS. Několik kazuistik popisuje také pozitivní účinky blokády komplementu po podání cytostatik, jako je gemcitabin, mitomycin C, či po léčbě deriváty platiny.

Obecně lze říci, že klíčová je u nemocných trpících sHUS léčba základního onemocnění. Léčbu ekulizumabem bychom měli zvážit u těch nemocných, u nichž nedochází ke zlepšení hematologických a renálních parametrů po přerušení vyvolávající noxy či залечení základního onemocnění. V rozhodování o zahájení léčby nám pomůže zejména hematologická odezva, protože obnovení renální funkce může trvat déle (i týdny). Terapie ekulizumabem bývá spojena s vyšší pravděpodobností normalizace hematologických parametrů, ne u všech nemocných však dojde k obnovení renální funkce. Důležité je i načasování léčby. Terapii není vhodné (a většinou ani technicky možné) zahajovat dříve než za sedm dní od prvních projevů onemocnění, abychom mohli posoudit případný efekt léčby primární choroby. Na druhou stranu by zahájení léčby nemělo nastat za dobu delší než 14 dnů, aby nedošlo k ireverzibilnímu poškození ledvin. Ideální načasování tedy představuje interval mezi 7–14 dny. V případě zahájení léčby ekulizumabem se doporučuje vyčkat efektu po dobu 4–8 týdnů, poté zvážit případné vysazení terapie.¹⁹ Relapsy onemocnění u pacientů trpících sHUS bývají vzácné.

Vhodné je mít na zřeteli, že kazuistická sdělení většinou prezentují případy s pozitivním efektem léčby, zatímco o selhání léčby tak často nepíšeme. Při zvažování léčby je vždy

dobré se podívat na etiologii sHUS a zvážit všechny možnosti léčby primárního onemocnění. Určitou výjimkou může být léčba ekulizumabem u katastrofického antifosfolipidového syndromu, který je spojen s vysokým rizikem časně morbidit i mortality.²⁰ „Aktivace“ komplementu při sHUS navíc může být pro organismus fyziologickým a protektivním mechanismem, kterým se brání, a tudíž není vhodné ji přílišně blokovat, zatímco „dysregulace“ komplementu při aHUS představuje situaci, kterou je nutné regulovat.

Ekulizumab u nemocných po transplantaci ledviny (TxL)

U této skupiny nemocných je zásadní, zda aHUS byl již příčinou selhání ledvin před TxL, či zda se jedná o *de novo* aHUS.

Jde-li o nemocné s preexistujícím aHUS, je riziko rekurence onemocnění po TxL vysoké (50–80 %) a časně, proto se u nemocných se středním či vysokým rizikem rekurence léčba ekulizumabem doporučuje.¹ Výjimkou jsou nemocní s mutacemi v MCP, kde je riziko rekurence malé (kolem 8–10 %). Léčba se řídí stejnými pravidly a dávkováním jako u nemocných bez TxL. Zásadní je, aby pacienti dostali léčbu již před TxL (pokud jde o preemptivní výkon či TxL od živého dárce) či nejpozději v den transplantace (u kadaverózního dárce). Nemocní, kteří obdrží léčbu před TxL, mají výrazně lepší renální funkci a menší potřebu dialyzační léčby v pětiletém intervalu po TxL, než mají nemocní, kteří léčbu dostanou až po transplantaci.²¹ Vysazení terapie je možné, ale je závislé na typu původní mutace a na laboratorních nálezech nemocného. Nemocní po TxL jsou obecně ohroženi vyšším rizikem relapsů a příčinou je zvýšené riziko endoteliálního poškození se sekundární aktivací komplementu po TxL, které je způsobeno ischemicko-reperfučním poškozením, rejekcemi a rizikovou medikací. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) nedoporučuje vysazovat ekulizumab u dětí s aHUS po TxL.

U nemocných s *de novo* aHUS po TxL je také nutné zvážit snížení dávek či vysazení rizikové medikace (takrolimus, sirolimus) a залечení případné infekce (chřipka, pneumonie, cytomegalovirová infekce).

Závěr

I když se celková prognóza v posledních letech zlepšila, zůstává aHUS smrtelným onemocněním. Léčba ekulizumabem by v optimálním případě měla být podána u všech nemocných s aHUS a zvážena u nemocných trpících sHUS, kteří nereagují na standardní léčbu. Podle etiologie HUS pak léčbu buď včasné ukončujeme, či v ní pokračujeme. U dětských nemocných je podávání ekulizumabu považováno za léčbu první volby.²² Některé další informace o této chorobě můžete nalézt na nově zřízeném webu www.ahus.cz.

LITERATURA

1. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
2. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681–696.
3. Goodship THJ, Cook TH, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
4. Caprioli J, Noris M, Brioshi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
5. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–562.
6. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:619–629.
7. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013;73:2053–2066.
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
9. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061–1073.
10. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NJAJ. Eculizumab in hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019;34:2261–2277.
11. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, et al. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 2017;30:127–134.
12. Ardissino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633–637.
13. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50–59.
14. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10:310–319.
15. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, et al. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48:96–107.
16. Timmermans S, Werion A, Morelle J, van Paassen P. Defects in complement and “secondary” hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2019;96:517.
17. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int* 2019;95:1443–1452.
18. Caverio T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:466–474.
19. Caravaca-Fontan F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019;96:826–829.
20. Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019;96:829–833.
21. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;4:434–446.
22. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and the treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013;33:27–45.